

Artigo de Investigação Médica
Mestrado Integrado em Medicina

**Impacto do Índice de Massa Corporal na Taxa de Sucesso de
Ciclos de Procriação Medicamente Assistida de Segunda Linha
(ICSI/FIV)**

Patrícia da Cunha Rodrigues

Porto 2017

Artigo de Investigação Médica
Mestrado Integrado em Medicina

Impacto do Índice de Massa Corporal na Taxa de Sucesso de Ciclos de Procriação Medicamente Assistida de Segunda Linha (ICSI/FIV)

Patrícia da Cunha Rodrigues*

*Aluna do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Endereço eletrónico: patricia_rodrigues113@hotmail.com

Orientadora:

Dr^a Cláudia Sofia Ferreira Macário Lourenço

Professora Auxiliar da Unidade Curricular de Ginecologia do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar da Universidade do Porto

Assistente Hospitalar de Ginecologia/Obstetrícia no Centro Materno-Infantil do Norte, Centro Hospitalar do Porto

Endereço eletrónico: claudiamacariolourenco@gmail.com

Co-Orientadora:

Dr^a Alice Fernandes Pinto

Embriologista do Centro de Procriação Medicamente Assistida do Centro Hospitalar do Porto

Endereço eletrónico: alicefpinto@hotmail.com

Porto 2017

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha orientadora, Dra Cláudia Lourenço por toda a colaboração e compreensão.

Agradeço à minha co-orientadora Dra Alice Pinto por todo o empenho, disponibilidade e orientação ao longo da realização deste trabalho.

Agradeço ao Professor Dr. Rui Magalhães pela ajuda e paciência na análise estatística dos dados.

E, por fim, um muito obrigada à minha família e amigos por todo o apoio.

Resumo

Introdução: A prevalência da obesidade tem vindo a aumentar, com consequências deletérias para a saúde, nomeadamente para a saúde reprodutiva das mulheres. O impacto da obesidade nas técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA) é controverso. O objetivo deste trabalho é avaliar o impacto do Índice de Massa Corporal (IMC) feminino nos resultados clínicos e laboratoriais dos tratamentos de PMA de segunda linha.

Materiais e métodos: Trata-se de um estudo retrospectivo, que incluiu 1875 ciclos de Fertilização In Vitro e Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide realizados no Centro de PMA do Centro Materno-Infantil do Norte entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2016. Os ciclos foram divididos em quatro grupos, de acordo com o IMC das mulheres: Grupo A - $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$; Grupo B - IMC entre 18.5 e 24.9 kg/m^2 ; Grupo C IMC entre 25 e 29.9 kg/m^2 e Grupo D – $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$. Os parâmetros clínicos e laboratoriais foram comparados entre os diferentes grupos.

Resultados: Encontraram-se diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à duração da infertilidade, doseamentos hormonais basais, duração da estimulação ovárica e espessura endometrial. Analisando o IMC de forma contínua e ajustando para a idade feminina, houve um menor número de ovócitos obtidos e inseminados e menor número de zigotos e uma necessidade de maiores doses de gonadotrofinas para a estimulação controlada dos ovários com o aumento do IMC. Não houve diferenças significativas quanto às taxas de implantação, gravidez clínica, gravidez bioquímica ou abortamento.

Conclusão: Parece verificar-se que após ajustar a dose necessária de gonadotrofinas, o IMC não tem influência no sucesso das técnicas de PMA. Os resultados laboratoriais são dependentes da idade, pelo que o tratamento não deve ser adiado com vista à perda de peso. Devem ser realizados estudos posteriores que permitam avaliar o efeito dos vários graus de obesidade nas técnicas de PMA.

Palavras-chave: obesidade, índice de massa corporal, fertilidade, Procriação Medicamente Assistida, Fertilização *In Vitro*, Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide

Abstract

Introduction: The increased prevalence in obesity is responsible for harmful side effects in human health, namely for the women's reproductive health. The impact of obesity in the Assisted Reproductive Technology (ART) methods is controversial. The aim of this work is to evaluate the effect of female Body Mass Index (BMI) in the clinical and laboratorial results of second-line ART therapy.

Materials and Methods: The project is a retrospective study comprising 1875 cycles of *In Vitro* Fertilization (IVF) and Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI) therapies, performed at the *Centro de PMA* of the *Centro Materno-Infantil do Norte*, between January 2010 and December 2016. The cycles were distributed into four groups according to the patients BMI values: Group A – BMI<18.5 kg/m²; Group B – 18.5 kg/m²<BMI<24.9 kg/m²; Group C – 25 kg/m²<BMI<29.9 kg/m²; and Group D - BMI≥30 kg/m². The clinical and laboratorial parameters were compared between the different groups.

Results: Statistically significant values were found between the different groups regarding the following variables: infertility duration, basal hormonal dosage, duration of ovarian stimulation and endometrial thickness. A continuous analysis of the BMI, with an adjustment to patients' age, showed a lower number of obtained and inseminated oocytes, a lower number of zygotes and a higher dose of gonadotropins for the controlled ovarian stimulation, with an increase in BMI values. No statistical significance was found concerning implantation, clinical pregnancy, biochemical pregnancy and abortion rates.

Conclusion: Apparently, with an adjustment in the necessary dose of gonadotropins, the BMI has no effect in the success of ART therapies. The laboratorial results are dependent of age, therefore the treatment should not be postponed with the intent of weight loss. More studies should be conducted to evaluate the possible effect of various degrees of obesity in the ART therapies.

Keywords: Obesity, Body Mass Index, Fertility, Assisted Reproductive Technology, *In Vitro* Fertilization, Intracytoplasmic Sperm Injection.

Índice

Lista de abreviaturas.....	1
Introdução.....	2
Materiais e métodos.....	4
Resultados.....	7
Discussão.....	11
Referências.....	15

Lista de abreviaturas

CHP – Centro Hospitalar do Porto

CNPMA – Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida

FIV – Fertilização *in vitro*

FSH – Hormona folículo-estimulante

GnRH – Hormona libertadora de gonadotrofinas

hCG – Gonadotrofina coriônica humana

ICSI – Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide

Kg - quilogramas

LH – Hormona Luteinizante

IMC – Índice de Massa Corporal

OMS – Organização Mundial de Saúde

m - metros

PMA – Procriação Medicamente Assistida

SHBG – globulina ligadora de hormona sexual

SOP – Síndrome de Ovário Poliquístico

Introdução

A prevalência da obesidade tem vindo a aumentar ao longo dos anos. Em 2014, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 39% dos adultos tinham excesso de peso, sendo que nas mulheres este valor fixava-se em 40% e a percentagem de mulheres obesas era de 14.9%⁽¹⁾. Em Portugal estima-se que 19,8% das mulheres adultas sejam obesas e 38,1% tenham excesso de peso⁽²⁾.

O tecido adiposo é considerado um órgão endócrino, que liberta leptina, adiponectina, interleucina 6 e fator de necrose tumoral-alfa⁽³⁾ e tem interações com órgãos vitais como o coração, o cérebro e o fígado⁽⁴⁾. Para além de armazenar energia, desempenha funções na resposta imunitária, proteção mecânica, função endócrina e na regulação da temperatura^(5, 6). Quando o tecido adiposo alcança a sua capacidade máxima de expansão, os lípidos começam a acumular-se em locais ectópicos, como por exemplo, no tecido adiposo visceral, intrahepático ou intramuscular, conduzindo a um fenómeno de lipotoxicidade⁽⁴⁾. Esta gordura visceral é metabolicamente mais ativa e mais prejudicial quando comparada à subcutânea^(3, 4) e o seu excesso está associado a um estado pró-inflamatório e pró-trombótico^(3, 7). Assim, a obesidade está relacionada com o desenvolvimento de fatores de risco cardiovasculares, como hipertensão arterial, dislipidemia⁽⁴⁾, resistência à insulina, Diabetes *Mellitus* tipo 2 e um aumento do risco de enfarte agudo do miocárdio, doença arterial coronária, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca⁽⁸⁻¹²⁾. Para além disto, a obesidade parece estar associada a determinados tipos de cancro, nomeadamente o cancro da mama⁽¹³⁾, do cólon⁽¹⁴⁾ e do endométrio⁽¹⁵⁾.

A obesidade afeta a saúde reprodutiva das mulheres, havendo casos descritos de uma diminuição da fertilidade⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, embora o mecanismo responsável por esta relação ainda não esteja totalmente esclarecido. A quantidade e a distribuição do tecido adiposo podem influenciar o balanço entre as hormonas sexuais circulantes⁽¹⁸⁾. A leptina, que se mostra aumentada entre os indivíduos obesos, pode atuar a nível do hipotálamo e alterar a normal função do eixo hipotálamo-hipófise-ovário^(19, 20) e o desenvolvimento folicular⁽¹⁸⁾. A hiperinsulinemia, resultante do aumento da resistência à insulina, tem um papel no aumento da produção de androgénios a nível ovárico⁽²⁰⁾ e leva a uma diminuição da Globulina Ligadora de Hormona Sexual (SHBG), contribuindo ainda mais para um quadro de hiperandrogenemia^(21, 22).

A consequência principal a nível reprodutivo do aumento do índice de massa corporal (IMC) é a anovulação,⁽²¹⁾ contudo observa-se que mesmo em mulheres com ciclos menstruais regulares, o tempo até alcançar uma gestação espontânea está aumentado nas obesas⁽¹⁹⁾. A provável justificação centra-se nas possíveis alterações no desenvolvimento embrionário e lesão endometrial.^(19, 20)

Quanto à influência do IMC nas técnicas de Procriação Medicamente Assistida (PMA) os resultados são controversos. Alguns estudos demonstraram menores níveis hormonais basais nas mulheres com IMC elevado^(23, 24), comparado com aquelas com IMC normal, assim como uma necessidade de maiores doses de gonadotrofinas⁽²³⁻²⁸⁾ e uma maior duração da estimulação ovárica^(25, 27). Contudo, vários autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas nestes parâmetros⁽²⁹⁻³³⁾. O número de ovócitos obtidos também parece ser menor nas mulheres obesas^(24, 32). Foram reportadas menores taxas de fertilização⁽²⁶⁾ e de implantação^(30, 34, 35). Em relação à taxa de gravidez clínica foi demonstrada uma diminuição desta nas mulheres obesas^(26-28, 30, 33-37), assim como uma diminuição nos nascidos-vivos^(29, 30, 34, 35, 37), porém outros autores mostraram não haver diferenças nestes resultados^(24, 28, 31, 32, 38, 39). A avaliação da taxa de abortamento também não é consensual, trabalhos publicados mostram um aumento nas mulheres obesas^(32, 35, 40), todavia esta diferença nem sempre se verifica^(24, 25, 28, 30, 38, 39).

O objetivo deste trabalho é avaliar o impacto do IMC feminino nos resultados laboratoriais e clínicos dos tratamentos de Procriação Medicamente Assistida (PMA) de segunda linha [Fertilização *in Vitro* (FIV) e da Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide (ICSI)].

Materiais e métodos

Realizou-se um estudo retrospectivo que incluiu os ciclos de PMA de segunda linha (ICSI/FIV) realizados no Centro de Procriação Medicamente Assistida do Centro Materno Infantil do Norte do Centro Hospitalar do Porto (CHP) entre Janeiro de 2010 e Dezembro de 2016.

Após anamnese do casal infértil e realização dos exames complementares de diagnóstico, determinou-se as causas de infertilidade do casal e foi estabelecida a decisão para tratamentos de PMA de 2ª linha de acordo com os critérios vigentes. As referidas causas de infertilidade foram uniformizadas e agrupadas de acordo com o definido pelo Conselho Nacional de Procriação Medicamente Assistida (CNPMA). Para a análise descritiva das causas de infertilidade e o tipo de infertilidade (primária ou secundária) foram considerados apenas os primeiros ciclos de tratamento.

Para a estimulação ovárica foram utilizados dois tipos de protocolos. No protocolo agonista há injeção subcutânea diária de agonista da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH) a partir do 21º dia do ciclo menstrual ou uma administração única com monitorização após 2 semanas, para frenagem ovárica. Inicia-se a fase de estimulação, durante 10 a 15 dias, com injeções subcutâneas de gonadotrofinas. Há monitorização ecográfica e quando se detetam dois folículos com, pelo menos, 17mm segue-se a administração subcutânea de gonadotrofina coriônica humana (hCG), seguida de punção folicular 34 a 36 horas depois. No protocolo antagonista há administração subcutânea diária imediata de gonadotrofinas, a partir do 2-3º dia de menstruação. A introdução do antagonista ocorre em data fixa ou flexível, quando o folículo atinge 14mm. A administração de hCG acontece quando na ecografia se detetam, pelo menos dois folículos com dimensões superiores a 17mm e a punção folicular efetua-se cerca de 36h depois.

Foram registados os dados clínicos, nomeadamente dados demográficos, idade feminina, idade masculina, o peso e a altura femininos; características clínicas: causa de infertilidade, número de ciclo realizado, tipo de infertilidade (primária ou secundária), anos de infertilidade; tipo de técnica usada – ICSI ou FIV; valores hormonais basais (hormona folículo-estimulante [FSH], hormona luteinizante [LH] e estradiol), dose total de gonadotrofinas usado para estimulação ovárica e dias de estimulação, o valor do pico de estradiol e a espessura do endométrio. Foram também registados os dados laboratoriais de acordo com o estabelecido pelo CNPMA, nomeadamente, o número de ovócitos recuperados, inseminados, o número de pré-zigotos e o número de embriões transferidos.

De forma a minimizar enviesamentos nos resultados obtidos, definiram-se como critérios de exclusão os ciclos realizados com recurso a gâmetas doados, ciclos em que a terapêutica

para indução da ovulação se realizou através de protocolos com agonistas da GnRH e aqueles em que não havia dados sobre o peso ou a altura das utentes (Figura1).

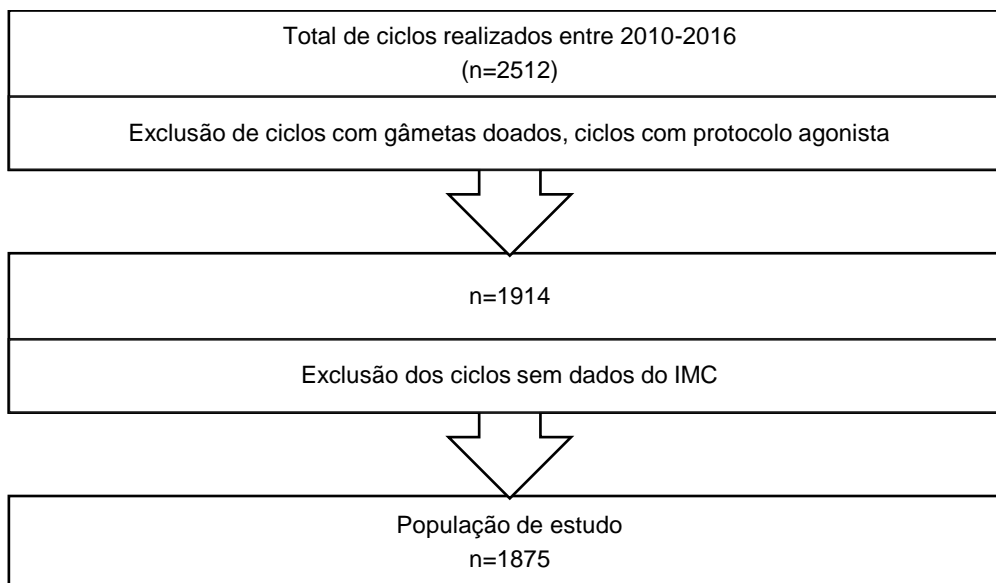


Figura1: Diagrama de fluxo da população. IMC= índice de massa corporal

O IMC foi calculado através da fórmula: Peso/Altura^2 e os valores apresentados em quilogramas por metro quadrado (Kg/m^2). A população foi dividida em 4 grupos, de acordo com a classificação da OMS: Grupo A – baixo peso $\text{IMC} < 18.5 \text{ kg/m}^2$; Grupo B – peso normal $\text{IMC} 18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$; Grupo C – pré-obesidade $\text{IMC} 25\text{-}29.9 \text{ kg/m}^2$ e Grupo D – obesidade $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$.

A taxa de fertilização foi calculada pela razão entre o número de zigotos sobre o número de ovócitos inseminados. Por ciclo cancelado entendeu-se ciclos onde não ocorreram transferência de embriões, devido a falha na fecundação, má qualidade embrionária ou ciclos em que se procedeu a vitrificação dos embriões de qualidade obtidos. Definiu-se gravidez quando houve deteção de beta-hCG positiva; gravidez bioquímica quando houve uma beta-hCG positiva sem visualização de saco gestacional na ecografia e abortamento quando a gravidez foi interrompida após a deteção do saco gestacional. A taxa de gravidez clínica foi definida como a razão entre o número de gestações com observação de saco gestacional intrauterino com atividade cardíaca fetal aproximadamente 6 semanas após punção folicular e o número total de transferências. A taxa de implantação calculou-se pela razão entre o número de embriões detetados na ecografia sobre o número total de embriões transferidos. As taxas de gravidez, gravidez bioquímica, gravidez clínica e de abortamento foram calculadas nos ciclos com transferência embrionária. Para a análise descritiva da taxa de abortamento foram considerados apenas os ciclos até Dezembro de 2015.

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS versão 24 (Statistical Package for the Social Sciences). Para a análise descritiva utilizaram-se frequências relativas, médias e desvios-padrão. Para comparação entre os vários grupos utilizou-se o teste ANOVA para variáveis quantitativas e o teste qui-quadrado para variáveis qualitativas. Considerou-se diferenças estatisticamente significativas se $p < 0.05$.

Para avaliar a interação do IMC com a idade feminina e ajustar a este possível confundidor, foi realizada inicialmente uma análise de correlação de Pearson. Foram, de seguida, aplicados modelos de regressão múltipla linear para variáveis contínuas e logística para variáveis categóricas, tendo como variáveis independentes o IMC contínuo, a idade feminina e a interação do IMC com a idade.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do CHP com a referência 2016.257(220-DEFI/209-CES).

Resultados

Foram analisados 1875 ciclos de PMA de 2ª linha. O grupo A correspondeu a 3.4% dos ciclos (n=64), o grupo B a 67.2% (n=1260), o grupo C a 19.8% (n=372) e o grupo D a 9.5% (n=179). As características da amostra estão apresentadas na tabela I. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos em relação à idade feminina, idade masculina, técnica de PMA utilizada, número de ciclo, tipo de infertilidade e causas de infertilidade. Observaram-se diferenças entre os grupos na variável anos de infertilidade ($p<0.001$), sendo que as mulheres incluídas nos Grupos C e D precisam de maior tempo para engravidar. Não houve diferenças significativas na percentagem de ciclos cancelados entre os 4 grupos.

Tabela I – Características da amostra

		Global	Grupo A n=64	Grupo B n=1260	Grupo C n=372	Grupo D n=179	p
IMC		23.9±4.2	17.9±0.6	21.9±1.7	26.9±1.3	33.6±2.7	-----
Idade Feminina		33.9±7.3	34.2±3.69	33.94±3.61	34.11±3.89	33.34±3.98	0.121
Idade Masculina		35.6±4.7	35.84±5.25	35.57±4.54	35.67±4.95	35.23±5.39	0.729
Anos Infertilidade		4.01±2.46	3.94±2.27	3.77±2.11	4.40±3.01	5.00±3.13	<0.001
Ciclo Cancelado		17.3%	17.2%	16.3%	19.9%	19.0%	0.408
Técnica	FIV	40.1%	46.9%	39.6%	41.4%	38%	0.584
	ICSI	59.9%	53.1%	60.4%	58.6%	62%	
Nº de ciclo	1º	59.8%	62.5%	59.2%	59.7%	63.5%	0.954
	2º	27.2%	26.6%	27.6%	27.4%	24.2%	
	3º	13%	10.9%	13.2%	12.9%	12.4%	
Tipo Infertilidade*	Primária	81.6%	85%	82.3%	77.8%	83%	0.429
	Secundária	18.4%	15%	17.7%	22.2%	17%	
Causas de Infertilidade*	Fator masculino	34.2%	35%	36.4%	31.1%	25.7%	0.082
	Fatores masculinos e femininos	32.1%	37.5%	29%	34.2%	46.9%	
	Múltiplos fatores exclusivamente femininos	11%	2.5%	10.7%	13.5%	10.6%	
	Ovulatória	8.9%	5%	9%	6.8%	9.7%	
	Tubar	6.8%	12.5%	6.8%	7.2%	3.5%	

	Infertilidade inexplicada	4%	2.5%	4.2%	4.5%	2.7%	
	Endometriose	2.4%	5%	2.8%	1.8%	0%	
	Outras causas	0.7%	0%	0.9%	0.5%	0%	
	Uterina	0.3%	0%	0.1%	0.5%	0.9%	

*calculada apenas com o 1º ciclo. Resultados apresentados em média ± desvio-padrão ou frequência relativa. IMC Índice de Massa Corporal, FIV Fertilização In Vitro, ICSI Injeção Intracitoplasmática de Espermatozóide.

Quanto aos parâmetros hormonais, há um nível basal de FSH menor no grupo da obesidade ($p=0.031$) e menor nível de estradiol basal ($p<0.001$). O valor de LH também é menor no grupo da pré-obesidade e obesidade, contudo não alcança significância estatística ($p=0.051$). Há uma tendência para uma necessidade de maiores doses de gonadotrofinas com o aumento do IMC, contudo sem diferenças estatisticamente significativas ($p=0.055$). Há um aumento significativo ($p<0.001$) da duração da estimulação ovárica com o aumento do IMC. Não houve diferenças no pico de estradiol e a espessura do endométrio mostrou-se significativamente maior no grupo da obesidade (Tabela II).

Tabela II – Parâmetros Clínicos

	Grupo A n=64	Grupo B n=1260	Grupo C n=372	Grupo D n=179	p
FSH dia 3 (IU/L)	7.20±1.71	7.31±2.83	7.16±2.91	6.66±2.03	0.031
LH dia 3 (IU/L)	6.50±1.97	6.16±2.75	5.84±2.36	5.77±2.94	0.051
Estradiol basal (pg/L)	59.91±40.86	55.94±49.78	48.89±27.23	43.32±23.25	<0.001
Dose Gonadotrofinas (IU)	1927.42± 1162.76	2091.45± 1117.35	2212.12± 1111.17	2.251.03± 981.89	0.055
Dias estimulação	8.6±1.39	8.61±1.57	8.91±1.72	9.12±1.66	<0.001
Pico Estradiol (pg/L)	1848.55± 938.20	1820.71± 998.81	1664.42± 873.48	1665.46± 1030.28	0.071
Endométrio (mm)	10.18±2.37	10.00±2.04	10.19±1.90	11.19±2.39	<0.001

Resultados apresentados em média ± desvio-padrão. FSH Hormona folículo-estimulante, LH Hormona luteinizante.

Nos parâmetros laboratoriais, nomeadamente número de ovócitos obtidos e inseminados, número de zigotos, taxa de fertilização média e número de embriões transferidos não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre os diversos grupos (Tabela III).

Tabela III – Parâmetros laboratoriais

	Grupo A n=53	Grupo B n=1058	Grupo C n=372	Grupo D n=179	p
Nº de ovócitos obtidos	8.13±4.91	8.47±5.57	7.89±5.99	7.75±5.34	0.191
Nº de ovócitos Inseminados	6.63±4.20	6.66±4.27	6.07±4.43	6.13±4.14	0.088
Nº de zigotos	3.43±2.86	3.58±2.81	3.24±2.86	3.11±2.71	0.074
Nº de embriões Transferidos	1.70±0.50	1.76±0.46	1.73±0.47	1.68±0.50	0.179
Taxa fertilização (%média)	49.96±26.98	54.93±28.95	53.77±30.42	53.13±33.97	0.527

Resultados apresentados em média ± desvio-padrão

Para a análise do sucesso dos ciclos de PMA foram considerados apenas aqueles em que houve transferência embrionária. A amostra foi composta por 1550 ciclos, com 53 ciclos no grupo A (3.4%), 68% dos ciclos correspondem a B (n=1058), 19.2% a C (n=298) e 9.4% a D (n=145). Verificaram-se diferenças significativas em relação à taxa de gravidez (beta-hCG positivo) ($p=0.032$), com o grupo de peso normal (B) a obter o valor mais elevado. Nas taxas de gravidez clínica, bioquímica, taxa de implantação média e taxa de abortamento não se observaram diferenças estatisticamente significativas (Tabela IV).

Tabela IV – Resultados clínicos

	Grupo A n=64	Grupo B n=1260	Grupo C n=298	Grupo D n=145	p
Taxa gravidez	26.4%	38.4%	30.5%	34.5%	0.032
Taxa gravidez clínica	24.5%	33.9%	27.9%	31%	0.142
Taxa gravidez bioquímica	1.9%	4.6%	2.7%	3.4%	0.405
Taxa implantação (%média)	14.78±28.43	22.18±33.96	18.74±33.03	22.07±35.78	0.216
Taxa Abortamento*	6.7%	8.6%	6.1%	10.8%	0.387

*ciclos realizados até 12/2015

Para avaliar a interação entre o IMC e a idade feminina foi realizada inicialmente uma análise de correlação de Pearson, concluindo que não existe relação entre as variáveis ($p>0.05$). Foi, de seguida, aplicado um modelo de regressão múltipla, utilizando o IMC como variável contínua (não categorizada em grupos) (Tabela V). Ajustando para a idade, há uma necessidade de maiores doses de gonadotrofinas com o aumento do IMC ($p=0.016$) e o efeito do IMC é

dependente da idade ($p=0.038$), pelo que com o aumento da idade, o efeito do IMC deixa de ser tão significativo, quanto à dose de gonadotrofinas. Em relação aos ovócitos obtidos, ovócitos inseminados e zigotos, os efeitos do IMC são dependentes da idade (interação significativa entre IMC e idade), havendo um número significativamente menor nestes parâmetros com o aumento do IMC e o aumento da idade feminina. Os efeitos do IMC nestes parâmetros laboratoriais com o aumento da idade deixam de ser tão significativos, sendo que outros fatores mais importantes, com o avançar da idade, influenciam a diminuição no número de ovócitos e zigotos. O aumento da espessura do endométrio com o aumento do IMC é independente da idade. Nas restantes variáveis analisadas não há diferenças.

Tabela V - Modelo de regressão múltipla de diferentes variáveis

	Tipo de regressão	IMC	Idade Feminina	IMC×Idade feminina
Ciclo Cancelado	Logística	0.213	0.076	0.292
Anos Infertilidade	Linear	0.841	0.890	0.248
FSH	Linear	0.537	0.453	0.728
LH	Linear	0.041	0.016	0.086
E2 basal	Linear	0.592	0.564	0.978
Dose Gonadotrofinas	Linear	0.016	<0.001	0.038
Dias estimulação	Linear	0.064	0.408	0.157
Pico Estradiol	Linear	0.1	0.037	0.185
Endométrio	Linear	0.045	0.518	0.252
Nº ovócitos obtidos	Linear	0.005	<0.001	0.012
Nº ovócitos inseminados	Linear	0.002	<0.001	0.005
Nº zigotos	Linear	0.016	0.002	0.039
Nº embriões transferidos	Linear	0.665	0.268	0.784
Taxa Fertilização média	Linear	0.927	0.83	0.968
Taxa Gravidez	Logística	0.383	0.736	0.865
Taxa de Implantação média	Linear	0.667	0.787	0.613
Taxa Gravidez Clínica	Logística	0.886	0.485	0.993
Taxa gravidez bioquímica	Logística	0.648	0.658	0.712
Taxa abortamento*	Logística	0.451	0.509	0.469

*ciclos realizados até 12/2015. Valores de p . IMC Índice de Massa Corporal, FSH hormona foliculo-estimulante, LH hormona luteinizante, E2 estradiol

Discussão

Este estudo demonstrou que os valores hormonais basais de FSH e estradiol diminuem com o aumento do IMC e que as mulheres obesas e com excesso de peso necessitam de um maior tempo de estimulação controlada do ovário. Analisando o IMC de forma contínua e eliminando o fator confundidor da idade feminina, a dose total necessária de gonadotrofinas é significativamente maior com o aumento do IMC. Estes resultados estão de acordo com o descrito por alguns autores^(23-25, 27, 28). O facto de haver necessidade de maiores doses de gonadotrofinas e de ser necessário um maior tempo de estimulação pode ser explicado pela diferença na composição da gordura corporal nas mulheres obesas, que pode conduzir a alterações na absorção de fármacos administrados por via subcutânea^(27, 41, 42). O aumento da leptina, observado com o aumento do IMC pode levar a uma diminuição da sensibilidade do ovário às gonadotrofinas^(24, 27). Pode, ainda, ser resultado do estado de hiperinsulinemia que altera a esteroidogénese ovárica⁽⁴³⁾, através da diminuição da síntese hepática de SHBG e estimulação ovárica direta com produção de androgénios^(20, 43).

Nas mulheres obesas e com excesso de peso, a duração da infertilidade é significativamente maior, apesar da idade média nos diferentes grupos ser semelhante, assim como o número de ciclos. Este achado está de acordo com vários autores^(25, 27, 31, 32, 34, 44). Tal achado pode dever-se a um atraso no diagnóstico ou à presença de co-morbilidades nos grupos de IMC mais elevado. Podem, ainda, contribuir para este facto os fatores psicológicos. A prevalência de depressão está aumentada nas mulheres obesas⁽⁴⁵⁾ e está descrito uma associação positiva entre depressão e tempo até concepção⁽⁴⁶⁾.

A espessura do endométrio é significativamente maior nas mulheres obesas, independentemente da idade. A espessura endometrial está positivamente associada à taxa de gravidez⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾, assim como um endométrio pouco espesso parece relacionar-se com maior risco de gravidez ectópica^(48, 50). Apesar destes resultados, um estudo que avaliou a recetividade uterina através de ciclos de ovócitos doados de dadoras com IMC normal, encontrou menores taxas de implantação, gravidez e nados vivos com o aumento do IMC da recetora, sugerindo uma diminuição da recetividade uterina nas mulheres obesas⁽³⁰⁾. Para além de alterar a espessura do endométrio, a obesidade afeta outros componentes, por exemplo há uma expressão génica alterada, que pode contribuir para uma disfunção metabólica e para resultados adversos a nível reprodutivo⁽⁵¹⁾ e está descrita uma deciduação subótima, que pode afetar a recetividade uterina⁽⁴¹⁾.

Quando comparados os resultados laboratoriais entre os vários grupos, não há diferenças estatisticamente significativas, contudo, ajustando esta variável para a idade feminina e analisando como IMC contínuo verifica-se uma diminuição significativa em relação aos ovócitos

recuperados, ovócitos inseminados e número de zigotos com o aumento do IMC, assim como se observa uma interação significativa entre o IMC e a idade feminina, pelo que podemos inferir que nestes parâmetros laboratoriais, o impacto do IMC é dependente da idade, nomeadamente à medida que a idade aumenta, o impacto do IMC deixa de ser tão significativo. Esta interação está de acordo com estudos anteriores^(27, 36). Estão descritas diferenças significativas nestes parâmetros com o aumento do IMC^(24, 28, 35, 37), contudo vários estudos não encontraram diferenças^(25, 26, 31, 33, 34, 38). Nas mulheres obesas enfrentam-se ainda dificuldades técnicas ao longo do tratamento de PMA devido à adiposidade, nomeadamente uma punção folicular mais difícil e dificuldade de visualização na ecografia^(28, 52). Foi demonstrada uma associação entre ovócitos de dadora com obesidade e resultados adversos nas técnicas de PMA, sugerindo assim uma possível influência da qualidade dos ovócitos nestes resultados⁽³³⁾.

Nas mulheres com excesso de peso estão descritos ovócitos mais pequenos com consequente menor probabilidade de completar o desenvolvimento pós-fertilização e mudanças fenotípicas do embrião no período pré-implantação, nomeadamente uma alteração do metabolismo dos aminoácidos e aumento dos triglicerídeos endógenos⁽⁵³⁾. A má qualidade ovocitária pode dever-se a um ambiente folicular anormal, pois observam-se níveis elevados de insulina, triglicerídeos e marcadores inflamatórios (lactato, proteína C reativa) no fluido folicular^(41, 54, 55) ou pode ser resultado de um fenómeno de lipotoxicidade através da acumulação de ácidos gordos livres nos ovócitos, com consequente aumento das espécies reativas de oxigénio, que induzem stress mitocondrial e podem levar a apoptose^(41, 56). A idade é um fator independente para a diminuição da qualidade ovocitária⁽⁵⁷⁾.

Em relação às taxas de sucesso, a única diferença significativa foi observada em relação à taxa de gravidez (beta-hCG positiva) quando comparados os 4 grupos de estudo. Quando analisada esta variável ajustando à idade da mulher e utilizando o IMC como variável contínua não houve diferenças significativas. As taxas de gravidez clínica e bioquímica, abortamento e implantação foram semelhantes entre os vários grupos. Estes resultados permanecem controversos na literatura, com alguns autores a encontrar diferenças nestes parâmetros nas mulheres obesas e com excesso de peso^(30, 34, 35), enquanto outros mostram que a obesidade não afeta estes valores^(28, 31, 32, 38). O facto de as mulheres obesas terem uma maior espessura endometrial pode mascarar os efeitos deletérios da obesidade nestes parâmetros, tendo em conta que se associa positivamente com a gravidez. O estado pró-inflamatório com libertação de citocinas pode levar a um ambiente uterino desfavorável⁽²⁴⁾.

Apesar de haver vários estudos sobre o tema, é difícil fazer comparações diretas entre os mesmos, pois o tamanho das amostras é diferente, há diferenças nos protocolos de estimulação ovárica, utilizam-se diferentes sistemas de classificação do IMC, alguns estudos incluem o Síndrome de Ovário Poliquístico (SOP) e outros não ou fazem-se análises estatísticas

diferentes. Isto pode explicar, em parte, os resultados contraditórios entre os diferentes artigos que avaliam os resultados das técnicas de PMA.

São limitações deste trabalho o facto de não serem avaliados outros fatores confundidores como por exemplo o tabaco (associado a resultados reprodutivos adversos⁽⁵⁸⁾) e a presença de co-morbilidades como diabetes *mellitus*⁽⁵⁹⁾ ou patologia da tiróide, que podem afetar a fertilidade⁽⁶⁰⁾, assim como fatores masculinos como o IMC e a qualidade do sémen⁽⁶¹⁾, que parecem contribuir para resultados adversos tanto na gravidez espontânea como nas técnicas de PMA⁽⁶²⁾. O facto de, no estudo aqui apresentado, não ser possível distinguir as mulheres com SOP pode ser um fator limitante, na medida em que na maioria dos casos esta patologia está associada à obesidade e os resultados das técnicas de 2ª linha de PMA nestas mulheres parecem ser diferentes, pelo que, se possível, deveriam ser analisadas separadamente^(25, 39). Outra limitação é o facto do estudo ter sido realizado apenas numa única instituição e não incluirmos apenas os primeiros ciclos de tratamento, podendo assim haver uma sobrestimação dos casos de pior prognóstico, contudo a diferença entre o número de ciclos é semelhante entre os grupos.

Para além disso, a média do IMC no grupo da obesidade é de apenas 33.6 kg/m², pelo que a amostra não permite fazer grandes elações sobre o verdadeiro impacto dos vários graus da obesidade nos resultados da FIV e ICSI. O IMC também pode não ser o melhor método para avaliar as consequências do impacto do excesso da adiposidade central, a utilização do perímetro abdominal pode ser mais precisa para avaliar o risco de eventos reprodutivos adversos^(61, 63).

Em conclusão, tendo em conta os resultados deste estudo parece verificar-se que após ajustar a dose necessária de gonadotrofinas para a estimulação ovárica, o IMC deixa de ter influência nas taxas de sucesso dos resultados das técnicas de PMA de 2ª linha, pelo que pode ser ponderado ajustar inicialmente a dose total de gonadotrofinas ao IMC, contudo são necessários mais estudos para avaliar este facto.

Apesar disto deve ser aconselhada a perda de peso através de uma modificação do estilo de vida, com uma alimentação saudável e prática de exercício físico ou até uso de medicação ou indicada a cirurgia bariátrica nos casos de obesidade mórbida⁽⁶⁴⁾, pois as consequências da obesidade para a saúde vão muito para além da fertilidade^(3, 4, 7, 12) e um IMC elevado na pré-conceção está associado a consequências adversas na gravidez, nomeadamente um maior risco de diabetes gestacional, pré-eclampsia ou macrossomia^(16, 65).

Os resultados laboratoriais, nomeadamente o número de ovócitos obtidos, ovócitos inseminados e número de zigotos, diminuem com a idade e os efeitos do IMC são dependentes da idade da mulher. Este fator deve ser tido em conta, na medida em que o tratamento não deve

ser adiado demasiado tempo com o objetivo de perder peso, pois a idade começa a ter mais influência nos resultados adversos das técnicas de PMA^(27, 36).

Devem ser realizados estudos com amostras suficientemente grandes que permitam comparar os resultados clínicos, laboratoriais e taxas de sucesso entre os vários graus de obesidade, para uma melhor avaliação do impacto da obesidade nos tratamentos de PMA.

Referências

1. WordHealthOrganization. Global Status Report on noncommunicable diseases2014.
2. Sardinha LB, Santos DA, Silva AM, Coelho-e-Silva MJ, Raimundo AM, Moreira H, et al. Prevalence of overweight, obesity, and abdominal obesity in a representative sample of Portuguese adults. *PloS one*. 2012;7(10):e47883.
3. Diaz-Meleán CM, Somers VK, Rodriguez-Escudero JP, Singh P, Sochor O, Llano EM, et al. Mechanisms of adverse cardiometabolic consequences of obesity. *Current atherosclerosis reports*. 2013;15(11):364.
4. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Progress in cardiovascular diseases*. 2014;56(4):369-81.
5. Jura M, Kozak LP. Obesity and related consequences to ageing. *Age*. 2016;38(1):23.
6. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. *Cell*. 2014;156(1-2):20-44.
7. Schmidt AM. The growing problem of obesity: mechanisms, consequences, and therapeutic approaches. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2015;35(6):e19-23.
8. Brown RE, Kuk JL. Consequences of obesity and weight loss: a devil's advocate position. *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity*. 2015;16(1):77-87.
9. Djalalinia S, Qorbani M, Peykari N, Kelishadi R. Health impacts of Obesity. *Pakistan journal of medical sciences*. 2015;31(1):239-42.
10. Farooqi SI. Genetic, molecular and physiological mechanisms involved in human obesity: Society for Endocrinology Medal Lecture 2012. *Clinical endocrinology*. 2015;82(1):23-8.
11. Stupin JH, Arabin B. Overweight and Obesity before, during and after Pregnancy: Part 1: Pathophysiology, Molecular Biology and Epigenetic Consequences. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 2014;74(7):639-45.
12. Graham MR, Baker JS, Davies B. Causes and consequences of obesity: epigenetics or hypokineses? *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2015;8:455-60.
13. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer causes & control : CCC*. 2002;13(8):741-51.
14. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;86(3):556-65.
15. Cardozo ER, Dune TJ, Neff LM, Brocks ME, Ekpo GE, Barnes RB, et al. Knowledge of obesity and its impact on reproductive health outcomes among urban women. *Journal of community health*. 2013;38(2):261-7.

16. Siega-Riz AM. Prepregnancy obesity: determinants, consequences, and solutions. *Advances in nutrition*. 2012;3(1):105-7.
17. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. *Human reproduction*. 2007;22(6):1634-7.
18. Giviziez CR, Sanchez EG, Approbato MS, Maia MC, Fleury EA, Sasaki RS. Obesity and anovulatory infertility: A review. *JBRA assisted reproduction*. 2016;20(4):240-5.
19. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR, Moley KH. Obesity and reproductive function. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2012;39(4):479-93.
20. Dag ZO, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *Journal of the Turkish German Gynecological Association*. 2015;16(2):111-7.
21. Nelson SM, Fleming R. Obesity and reproduction: impact and interventions. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2007;19(4):384-9.
22. Mehrabian F, Afghahi M. Can Sex-hormone Binding Globulin Considered as a Predictor of Response to Pharmacological Treatment in Women with Polycystic Ovary Syndrome? *International journal of preventive medicine*. 2013;4(10):1169-74.
23. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: the effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. *Fertility and sterility*. 2011;95(3):1042-7.
24. Caillon H, Freour T, Bach-Ngohou K, Colombel A, Denis MG, Barriere P, et al. Effects of female increased body mass index on in vitro fertilization cycles outcome. *Obesity research & clinical practice*. 2015;9(4):382-8.
25. Ozekinci M, Seven A, Olgan S, Sakinci M, Keskin U, Akar ME, et al. Does obesity have detrimental effects on IVF treatment outcomes? *BMC women's health*. 2015;15:61.
26. Orvieto R, Meltzer S, Nahum R, Rabinson J, Anteby EY, Ashkenazi J. The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2009;104(1):53-5.
27. Petanovski Z, Dimitrov G, Ajdin B, Hadzi-Lega M, Sotirovska V, Matevski V, et al. Impact of body mass index (BMI) and age on the outcome of the IVF process. *Prilozi*. 2011;32(1):155-71.
28. Pinborg A, Gaarslev C, Hougaard CO, Nyboe Andersen A, Andersen PK, Boivin J, et al. Influence of female bodyweight on IVF outcome: a longitudinal multicentre cohort study of 487 infertile couples. *Reproductive biomedicine online*. 2011;23(4):490-9.
29. Chavarro JE, Ehrlich S, Colaci DS, Wright DL, Toth TL, Petrozza JC, et al. Body mass index and short-term weight change in relation to treatment outcomes in women undergoing assisted reproduction. *Fertility and sterility*. 2012;98(1):109-16.

30. Bellver J, Pellicer A, Garcia-Velasco JA, Ballesteros A, Remohi J, Meseguer M. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertility and sterility*. 2013;100(4):1050-8.
31. Legge A, Bouzayen R, Hamilton L, Young D. The impact of maternal body mass index on in vitro fertilization outcomes. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2014;36(7):613-9.
32. Sarais V, Pagliardini L, Rebonato G, Papaleo E, Candiani M, Vigano P. A Comprehensive Analysis of Body Mass Index Effect on in Vitro Fertilization Outcomes. *Nutrients*. 2016;8(3):109.
33. Cardozo ER, Karmon AE, Gold J, Petrozza JC, Styer AK. Reproductive outcomes in oocyte donation cycles are associated with donor BMI. *Human reproduction*. 2016;31(2):385-92.
34. Bellver J, Ayllon Y, Ferrando M, Melo M, Goyri E, Pellicer A, et al. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality. *Fertility and sterility*. 2010;93(2):447-54.
35. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008-2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertility and sterility*. 2016;105(3):663-9.
36. Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE, Rapisarda JJ, Lederer KJ, Beltsos AN. Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Human reproduction*. 2008;23(8):1835-9.
37. Kawwass JF, Kulkarni AD, Hipp HS, Crawford S, Kissin DM, Jamieson DJ. Extremities of body mass index and their association with pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization in the United States. *Fertility and sterility*. 2016;106(7):1742-50.
38. Vilarino FL, Christofolini DM, Rodrigues D, de Souza AM, Christofolini J, Bianco B, et al. Body mass index and fertility: is there a correlation with human reproduction outcomes? *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology*. 2011;27(4):232-6.
39. Beydoun HA, Stadtmauer L, Beydoun MA, Russell H, Zhao Y, Oehninger S. Polycystic ovary syndrome, body mass index and outcomes of assisted reproductive technologies. *Reproductive biomedicine online*. 2009;18(6):856-63.
40. Veleza Z, Tiitinen A, Vilska S, Hyden-Granskog C, Tomas C, Martikainen H, et al. High and low BMI increase the risk of miscarriage after IVF/ICSI and FET. *Human reproduction*. 2008;23(4):878-84.
41. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutrition reviews*. 2013;71 Suppl 1:S3-8.

42. Nyboe Andersen A, Balen A, Platteau P, Devroey P, Helmgaard L, Arce JC, et al. Predicting the FSH threshold dose in women with WHO Group II anovulatory infertility failing to ovulate or conceive on clomiphene citrate. *Human reproduction*. 2008;23(6):1424-30.
43. Pasquali R, Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. *Reproductive biomedicine online*. 2006;12(5):542-51.
44. Cai J, Liu L, Zhang J, Qiu H, Jiang X, Li P, et al. Low body mass index compromises live birth rate in fresh transfer in vitro fertilization cycles: a retrospective study in a Chinese population. *Fertility and sterility*. 2017;107(2):422-9 e2.
45. Kocelak P, Chudek J, Naworska B, Bak-Sosnowska M, Kotlarz B, Mazurek M, et al. Psychological disturbances and quality of life in obese and infertile women and men. *International journal of endocrinology*. 2012;2012:236217.
46. Rodino IS, Byrne S, Sanders KA. Obesity and psychological wellbeing in patients undergoing fertility treatment. *Reproductive biomedicine online*. 2016;32(1):104-12.
47. Yuan X, Saravelos SH, Wang Q, Xu Y, Li TC, Zhou C. Endometrial thickness as a predictor of pregnancy outcomes in 10787 fresh IVF-ICSI cycles. *Reproductive biomedicine online*. 2016;33(2):197-205.
48. Ma NZ, Chen L, Dai W, Bu ZQ, Hu LL, Sun YP. Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E*. 2017;15(1):5.
49. Bu Z, Sun Y. The Impact of Endometrial Thickness on the Day of Human Chorionic Gonadotrophin (hCG) Administration on Ongoing Pregnancy Rate in Patients with Different Ovarian Response. *PloS one*. 2015;10(12):e0145703.
50. Yadav P, Singla A, Sidana A, Suneja A, Vaid NB. Evaluation of sonographic endometrial patterns and endometrial thickness as predictors of ectopic pregnancy. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2017;136(1):70-5.
51. Comstock IA, Diaz-Gimeno P, Cabanillas S, Bellver J, Sebastian-Leon P, Shah M, et al. Does an increased body mass index affect endometrial gene expression patterns in infertile patients? A functional genomics analysis. *Fertility and sterility*. 2017;107(3):740-8 e2.
52. Ramsay JE, Greer I, Sattar N. ABC of obesity. *Obesity and reproduction*. *Bmj*. 2006;333(7579):1159-62.
53. Leary C, Leese HJ, Sturmey RG. Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Human reproduction*. 2015;30(1):122-32.
54. Robker RL, Akison LK, Bennett BD, Thrupp PN, Chura LR, Russell DL, et al. Obese women exhibit differences in ovarian metabolites, hormones, and gene expression compared

with moderate-weight women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(5):1533-40.

55. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertility and sterility*. 2017;107(4):840-7.

56. Klenov VE, Jungheim ES. Obesity and reproductive function: a review of the evidence. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2014;26(6):455-60.

57. Ge ZJ, Schatten H, Zhang CL, Sun QY. Oocyte ageing and epigenetics. *Reproduction*. 2015;149(3):R103-14.

58. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Human reproduction update*. 2011;17(1):76-95.

59. Livshits A, Seidman DS. Fertility issues in women with diabetes. *Women's health*. 2009;5(6):701-7.

60. Weiss RV, Clapauch R. Female infertility of endocrine origin. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*. 2014;58(2):144-52.

61. Sundaram R, Mumford SL, Buck Louis GM. Couples' body composition and time-to-pregnancy. *Human reproduction*. 2017;32(3):662-8.

62. Palmer NO, Bakos HW, Fullston T, Lane M. Impact of obesity on male fertility, sperm function and molecular composition. *Spermatogenesis*. 2012;2(4):253-63.

63. Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Human reproduction update*. 2007;13(5):433-44.

64. Butterworth J, Deguara J, Borg CM. Bariatric Surgery, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility. *Journal of obesity*. 2016;2016:1871594.

65. Cheng HL, Medlow S, Steinbeck K. The Health Consequences of Obesity in Young Adulthood. *Current obesity reports*. 2016;5(1):30-7.